

| | |
|-------|-------------|
| REC'D | 15 OCT 1998 |
| WIPO | PCT |

PRIORITY DOCUMENT



Bescheinigung

Die LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH in Neuwied/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden und deren Verwendung"

am 29. Juli 1998 beim Deutschen Patentamt eingereicht und erklärt, daß sie dafür die Innere Priorität der Anmeldung in der Bundesrepublik Deutschland vom 25. September 1997, Aktenzeichen 197 42 296.9, in Anspruch nimmt.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 26. August 1998
Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Faust

Faust

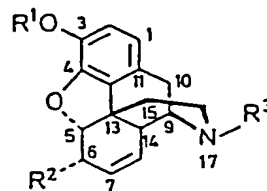
Aktenzeichen: 198 34 005.2

Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft Stoffe, im wesentlichen bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure, wobei das Morphin-Alkaloid die nachfolgende Formel I aufweist:

10



(I)

15

wobei R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C_1 - bis C_6 -Alkylresten, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl, $C(O)CH_3$, R^2 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, OH, $OC(O)CH_3$, $=O,=CH_2$, R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus $-CH_3$, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl-, sowie die Bindung an C7/C8 gesättigt sein oder am N₁₇ eine Nitroxylgruppe vorliegen kann.

20

Morphin-Alkaloide, insbesondere Morphin, gehören zu der Gruppe der starken Analgetika; ihr therapeutischer Einsatz liegt u. a. im Bereich der Behandlung stärker und stärkster Schmerzzustände, wie sie z. B. bei vielen Krebserkrankungen im Finalstadium oder auch nach Unfällen vorkommen.

25

Die bisherigen Applikationsmöglichkeiten (oral, parenteral) mit diesen Stoffen sind unbefriedigend. Dabei besteht die Gefahr von säurekatalysierten

chemischen Veränderungen im Magen. Außerdem kommt es zu starken Schwankungen des Plasmaspiegels; dies wird insbesondere bei parenteraler Applikation (Injektion) beobachtet. Infolgedessen kommt es wegen Über- oder Unterschreitung der therapeutisch erwünschten Plasmakonzentrationen zu suchterzeugenden Effekten.

Aus der US-A 4,626,539 sind pharmazeutische Zusammensetzungen bekannt, die ein Opioid, wie beispielsweise Morphin, oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze enthalten. Als pharmazeutisch akzeptable Salze sind in dieser Patentschrift Acetate, Napsylate, Tosylate, Succinate, Hydrochloride, Palmitate, Stearate, Oleate, Parmoate, Laurate, Valerate, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfonate, Tartrate, Citrate und Maleate beschrieben.

Aus der US-A 5,374,645 sind Zusammensetzungen für die transdermale Verabreichung ionischer pharmazeutisch aktiver Agenzien bekannt, wobei zu den dabei erwähnten Stoffen auch Morphin oder dessen pharmazeutisch akzeptable Salze gehören. Als Salze werden zusätzlich zu den vorstehend erwähnten Morphinsalzen Oxalate, Pyruvate, Cinnamate, Acetate, Trifluoracetate sowie Salicylate und einige andere erwähnt.

Die US-A 4,879, 297 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen, die Opioide oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze enthalten, wobei als Salze insbesondere Salze von bestimmten Fettsäuren wie Palmitate, Stearate, Oleate, Parmoate beschrieben sind.

Des weiteren sind in der US-A 4,908,389 wirkstoffhaltige Zusammensetzungen zur topischen Applikation beschrieben, die die Wirkstoffe in Form der Säureadditionssalze wie der Hydrochloride, Hydrobromide, Orthophosphate, Benzoate, Maleate, Tartrate, Succinate, Citrate, Salicylate, Sulfate oder Acetate enthalten.

Bei der dermalen oder topischen Applikation eines dieser vorstehend genannten Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden tritt der Nachteil auf, daß die Permeabilität der genannten Salze durch die Haut sehr gering ist. Dieser Nachteil wird versuchsweise bei den bekannten Zusammensetzungen dadurch kompensiert, daß man den Darreichungsformen sog. Enhancer zusetzt.

Auch wenn dies zu einem Teil den gewünschten Erfolg zeitigt, so ist es unter pharmazeutischen oder therapeutischen sowie zulassungsrechtlichen Gesichtspunkten bevorzugt, wenn Morphin-Alkaloidsalze bereitstünden, die per se eine höhere Permeabilität durch die Haut aufweisen, so daß keine weitere oder nur wenig einer weiteren Substanz erforderlich ist. Dies insbesondere deshalb, da die genannten Enhancer auch bei ihrer Verwendung auf der Haut zu Nachteilen wie etwa Hautreizungen oder unerwünschten pharmakodynamischen Nebenwirkungen infolge zu großer Toxizität führen können.

10 Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden der vorstehend genannten Formel I bereitzustellen, die gegenüber den bekannten Salzen verbesserte Eigenschaften aufweisen. Insbesondere soll ihre Permeabilität durch die Haut erhöht sein.

15 Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß ein Stoff, im wesentlichen bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure, bereitgestellt wird, bei dem das Morphin-Alkaloid die nachfolgende Formel I aufweist:



25 wobei R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁- bis C₆-Alkylresten, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl, C(O)CH₃, R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den einwertigen Resten H, OH, OC(O)CH₃, wobei in diesem Falle die vierte Valenz des (6)-C-Atoms durch H belegt ist, oder den zweiwertigen Resten =O, =CH₂, R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -CH₃, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl-, sowie

- die Bindung an C7/C8 gesättigt sein oder am N₁₇ eine Nitroxylgruppe vorliegen kann,

und die organische Säure ausgewählt ist aus:

5

- Monoestern von C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁- bis C₄-Alkoholen, insbesondere Methanol,

10

- C₂- bis C₁₆-Sulfonsäuren,

- substituierten Benzoesäuren, ausgewählt aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxy-substituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren,

15

- substituierten oder nicht-substituierten 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N- oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion, insbesondere einer Carboxy-, Carboxymethyl-, Carboxyethyl- oder den wahlweise verzweigten Carboxypropyl- oder Carboxybutylgruppen als Substituenten,

20

- gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen,

25

- phenyl- oder phenoxy-substituierten gesättigten C₂- bis C₄-Carbonsäuren.

- aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C₂- C₁₂- Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C₂- C₆- Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.

30

Bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

35

Der erfindungsgemäße Stoff besteht im wesentlichen aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids der vorstehend genannten Formel I und einer weiteren organischen Säure. Der Ausdruck "im wesentlichen beste-

hend aus" bedeutet, daß Verunreinigungen nur im üblichen Umfang enthalten sind. Der erfindungsgemäße Stoff bzw. die erfindungsgemäße Substanz kann mittels üblicher Verfahren der präparativen organischen Chemie hergestellt und aufgereinigt werden, so daß der gereinigte Stoff auch in p.A.-
 5 oder p.p.A.-Reinheit zur Verfügung gestellt werden kann. Die Säure ist insbesondere pharmazeutisch akzeptabel. Auch sie kann mittels üblicher Verfahren hergestellt werden, sofern sie nicht bereits käuflich erworben werden kann.

Bei dem Morphin-Alkaloid der vorstehend genannten Formel I ist R¹ ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁-bis C₆-Alkylresten, C(O)CH₃. Bei
 10 den C₁-bis C₆-Alkylresten handelt es sich bevorzugt um Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder i-Propylreste. Bei dem Rest R² handelt es sich um einen einwertigen Rest aus der Gruppe H, OH, OC(O)CH₃, wobei dann die vierte Valenz am (6)-C-Atom durch H belegt ist. Alternativ dazu kann R² auch einer der
 15 zweiwertigen Reste =O oder =CH₂ sein. R³ ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -CH₃, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl-. Des weiteren kann die Doppelbindung zwischen C7/C8 gesättigt sein. Außerdem kann am N 17 eine Nitroxylgruppe vorliegen. Bei den vorstehend aufgezählten organischen Resten steht C(O) für eine Carbonylfunktion.

Die Säurekomponente des erfindungsgemäßen Säureadditionssalzes ist ausgewählt aus Monoestern von C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁-bis C₄-Alkoholen, aus C₂- bis C₁₆-Sulfonsäuren, aus substituierten Benzoesäuren, die aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-,
 20 alkoxyalkylsubstituierten und/oder wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren ausgewählt sind, aus substituierten oder nichtsubstituierten, gesättigten oder nicht-gesättigten 5- oder
 25 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N-Atom oder S-Atom und mit einer der bereits erwähnten Carboxylgruppenfunktionen als Substituenten, ganz besonders bevorzugt einer Carboxylgruppe als Substituenten, aus
 30 gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen oder aus phenyl- oder phenoxysubstituierten gesättigten C₂- bis C₄-Carbonsäuren, insbesondere Essigsäure. Unter C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren werden hier natürlich Carbonsäuren mit einer Gesamtkohlenstoffzahl von 5 bis 18 C-Atomen verstanden.

Bei den alkyl-, hydroxyalkyl- oder alkoxyalkylsubstituierten Benzoesäuren, handelt es sich insbesondere um solche, bei denen der Alkylrest oder auch der Alkoxyrest am Benzoesäurekern 1 bis 12 C-Atome aufweist. Diese Alkyl- bzw. Alkoxyreste können auch verzweigt sein. Beispiele dafür sind etwa
5 i-Propyl-, 2-Methylpropyl, t-Butylreste, 2-Methylbutylreste bzw. die entsprechenden Alkoxyreste. Die Benzoesäurekerne können auch mehrfach, natürlich auch mit verschiedenen der erwähnten Alkyl- bzw. Alkoxyreste substituiert sein.

Bei mit Alkoxyalkylresten substituierten Benzoesäuren gilt bzgl. des Alkyl- oder Alkoxyteils des Alkoxyalkylrestes in bezug auf die Kohlenstoffatomzahl oder die Verzweigung das gleiche, wie vorstehend zu den Alkyl- bzw. Alkoxyresten am Benzoesäurekern der alkyl- oder alkoxy-substituierten Benzoesäuren ausgeführt.
10

Als Alkoxy-Substituenten in bevorzugten alkoxyalkylsubstituierten Benzoesäuren kommen ebenfalls bevorzugt C₁-bis C₆-Alkoxygruppen, insbesondere Methyloxy-, Ethyloxy- oder Propyloxy-Gruppen in Betracht. Diese Alkoxygruppen sind mit C₁- bis C₄-Hydroxyalkyl-, insbesondere mit Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylgruppen verethert.
15

Die genannten aminosubstituierten Benzoesäuren können wahlweise an der Aminogruppe ebenfalls - insbesondere mit C₁- bis C₄-Alkylresten- alkyliert sein.
20

Bei den substituierten Benzoesäuren handelt es sich bevorzugt um halogen-, C₁- bis C₆-alkyl-, hydroxy-(C₁- bis C₆)-alkyl-, aminosubstituierte oder hydroxysubstituierte Benzoesäuren. Die aminosubstituierten Benzoesäuren können ihrerseits wieder an der Aminogruppe substituiert sein - wie bereits vorstehend erwähnt. Handelt es sich um Aminobenzoesäure, so ist die Aminogruppe bei bevorzugten Ausführungsformen entweder unsubstituiert oder mit C₁-bis C₄-Alkylgruppen mono- oder disubstituiert. Als besonders bevorzugte alkylsubstituierte Benzoesäuren kommen ein- oder mehrfach C₁- bis C₄-alkylsubstituierte Benzoesäuren, bevorzugt C₁-bis C₄-trialkylsubstituierte Benzoesäuren in Frage, wobei die Alkylreste auch verschieden sein können.
25
30

Beispiele für bevorzugte hydroxyalkylsubstituierte Benzoesäuren sind hydroxymethylierte, -ethylierte-, -propylierte- oder -butylierte Benzoesäuren.

Von den vorstehend erwähnten hydroxysubstituierten Benzoesäuren sind ganz besonders die p- oder m-hydroxysubstituierten Benzoesäuren bevorzugt.

Am allerbevorzugtesten unter den substituierten Benzoesäuren für die Säurekomponente der erfindungsgemäßen Säureadditionssalze von Morphin-Alkaloiden der vorstehend genannten Formel I sind p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure oder Trimethylbenzoesäure, insbesondere 2,4,6-Trimethylbenzoesäure.

Bei den erfindungsgemäß als Säurekomponente für die Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze eingesetzten substituierten oder nichtsubstituierten 5- oder 6-Ringheterocyclen handelt es sich um cyclische 5- oder 6-Ringsysteme, die mindestens ein Stickstoff- oder S-Atom aufweisen, wie insbesondere Pyridin-, Piperidin-, Pyrimidin- oder analoge Pyrrol- oder Thiophen-Ringsysteme. Diese Ringsysteme tragen außerdem an einem Ringatom eine Carboxylgruppe. Natürlich kann das heterocyclische Ringsystem auch gesättigt sein, wie bereits anhand des Piperidinring-systems deutlich wird.

Bevorzugt handelt es sich bei den 6-Ringheterocyclen um eine substituierte oder nicht-substituierte Pyridincarbonsäure, insbesondere Nicotinsäure. Zu den bevorzugten 5-Ringsystemen mit mindestens einem S-Atom gehört Liponsäure.

Die erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze können - wie bereits erwähnt - in bezug auf die Säurekomponente auch aus C₂-bis C₁₆-Sulfonsäuren bestehen. Unter diesen Sulfonsäuren sind C₄-bis C₈-Sulfonsäuren, insbesondere Hexansulfonsäure, bevorzugt.

Die bei den erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalzen eingesetzten Monoester von C₃-bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁- bis C₄-Alkoholen, insbesondere Methanol, sind bevorzugt Monoester von C₅-bis C₁₀-Dicarbonsäuren mit den vorstehend genannten Alkoholen.

Besonders bevorzugt sind dabei als Säuren Suberinsäuren, Azelainsäure oder Sebacinsäure. Am allerbevorzugtesten ist unter den vorstehend genannten Monoestern von Dicarbonsäuren Monomethylsebacat.

5 Wird erfindungsgemäß eine gesättigte oder ungesättigte, z. B. olefinisch ungesättigte, wahlweise substituierte Oxo-Carbonsäure mit 5 bis 10 C-Atomen als Säurekomponente der Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze eingesetzt, so handelt es sich dabei bevorzugterweise um eine wahlweise olefinisch ungesättigte 2-, 4-, 5- oder 9-Oxo-Carbonsäure. Unter diesen Oxo-Carbonsäuren sind 5-Oxo-Pyrrolidin-2-Carbonsäure (Pyroglutaminsäure),
10 Lävulinsäure oder Oxo-dec-2-ensäure am vorteilhaftesten.

Wird als Säurekomponente für die erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze eine phenyl- oder phenoxysubstituierte gesättigte C₂-bis C₄-Carbonsäure eingesetzt, so handelt es sich dabei vorzugsweise um eine phenyl- oder phenoxysubstituierte Essig-, Propion- oder Buttersäure.

15 Bei den erfindungsgemäß eingesetzten aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C₂- C₁₂- Aminosäuren handelt es sich bevorzugt um Monoaminomonocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist mit einer C₂- C₆- Alkanoylgruppe, welche einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Hydroxy, C₁- C₄- Alkoxy- oder C₁- C₄- Hydroxyalkyl, oder worin die
20 Aminogruppe substituiert ist mit dem Benzoylrest, welcher einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit C₁- C₄- Alkyl, C₁- C₄- Alkoxy, C₁- C₄- Hydroxyalkyl, Halogen, Amino oder Hydroxy.

Bei den aromatischen Aminosäuren kann es sich z. B. handeln um Phenyl-Aminosäuren, bevorzugt Phenylalanin und Tyrosin, bei den heterocyclischen
25 Aminosäuren handelt es sich bevorzugt um Prolin, Hydroxyprolin und Tryptophan. Besonders bevorzugt sind jedoch aliphatische C₂- C₆- Monoamino-monocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist, wie oben angegeben, ganz besonders bevorzugt jedoch substituiert ist mit der Acetyl- oder Benzoylgruppe.

30 Bei der Alkaloidkomponente der erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze handelt es sich vorzugsweise um die Morphin-Alkaloide Morphin, Codein, Heroin, Ethylmorphin, Levorphanol oder Hydromorphon.

Allgemein sind unter den genannten erfindungsgemäßen Säureadditionssalzen solche besonders bevorzugt, deren Molmasse (MG) unterhalb von 800, bevorzugt unterhalb von 600 liegt, am besten zwischen 400 und 600.

- 5 Erfindungsgemäß werden auch Mischungen der vorstehend genannten Substanzen bereitgestellt, wobei also entweder das gleiche Morphin-Alkaloid mit verschiedenen Säurekomponenten umgesetzt ist oder die gleiche Säurekomponente mit verschiedenen Morphin-Alkaloiden kombiniert ist. Natürlich kann eine derartige Zusammensetzung auch eine Kombination dieser beiden vorstehend erwähnten Varianten enthalten. In einer bevorzug-
- 10 ten Ausführungsform handelt es sich bei der Zusammensetzung um eine Lösung oder Suspension der erfindungsgemäßen Säureadditionssalze in Glycerin, Ethylenglykol, Ölsäure, Dimethylisosorbid und/oder Dimethylsulfoxid, wobei eine derartige Lösung oder Suspension auch noch weitere Bestandteile, wie etwa Penetrationsverstärker, enthalten kann.
- 15 Unter den Penetrationsverstärkern sind Polyoxyethylensorbitanfettsäureester wie etwa Tween 20 oder Polyoxyethylenalkohole wie z. B. Polymerisationsprodukte von bis zu 10 Molekülen Ethylenoxid mit je einem Molekül Octanol, Decanol oder Dodecanol oder Mischungen dieser Polymerisationsprodukte besonders bevorzugt.
- 20 Die erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säureadditionssalze werden mittels bekannter Verfahrensschritte hergestellt. Ein solches Herstellungsverfahren umfaßt die Schritte, daß eine Lösung des basischen Alkaloids vorgelegt, in einem weiteren Schritt mit äquimolaren Mengen einer Lösung der organischen Säure oder – falls die Säure flüssig ist – direkt mit dieser um-
- 25 setzt und das so erhaltene Additionssalz mittels üblicher Verfahrensschritte isoliert wird.

- Erfindungsgemäß werden die vorstehend beschriebenen Substanzen bzw. Stoffe oder Zusammensetzungen in Mitteln zur transdermalen oder trans-
- 30 mucosalen Verabreichung eingesetzt. Sie werden insbesondere zur Schmerzbekämpfung oder bei der Entzugstherapie von Drogenabhängigen verwendet. Bei derartigen Mitteln zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung handelt es sich beispielsweise um eine Lotion, eine Salbe, Creme, ein Gel oder Spray, ein transmucosales therapeutisches System, ein

transdermales therapeutisches System (TTS) oder eine iontophoretische Vorrichtung. Derartige transdermale oder transmucosale therapeutische Systeme sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Beispielsweise sind sie in "Therapeutische Systeme" [Klaus Heilmann, 4. Aufl. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1984)] beschrieben.

Handelt es sich bei dem Mittel zur transdermalen Verabreichung um ein TTS, so umfaßt dieses eine – bevorzugt wirkstoffundurchlässige – Rückschicht und eine Reservoirschicht. Die Reservoirschicht enthält bevorzugt 40 - 80 Gew.-% Polymermaterial. Dieses Polymermaterial ist bevorzugterweise ausgewählt aus der Gruppe der Polyacrylate, Silikone oder Polystyrole. Des weiteren enthält die Reservoirschicht vorzugsweise 0,1 - 30 Gew.-% Weichmacher sowie die erfindungsgemäßen Morphin-Alkaloid-Säure-additionssalze in einer Menge von 0,1 bis 30 Gew.-%.

Die Rückschicht kann aus flexiblen oder nicht flexiblen Material bestehen. Materialien, die zu ihrer Herstellung verwendet werden, sind beispielsweise Polymerfolien oder Metallfolien wie Aluminiumfolie, die allein oder in mit einem polymeren Substrat beschichteter Form, eingesetzt werden. Es können auch textile Flächengebilde verwendet werden, sofern die Bestandteile des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit nicht durch sie hindurchtreten können.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht ein Verbundstoff aus einer mit Aluminium bedampften Schicht.

Die Reservoirschicht enthält - wie vorstehend bereits erwähnt - eine Polymermatrix und den Wirkstoff, wobei die Polymermatrix den Zusammenhalt des Systems gewährleistet. Sie umfaßt ein Grundpolymer und gegebenenfalls weitere übliche Zusätze. Die Auswahl des Grundpolymeren richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Salze. Beispielhafte Polymere sind Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymere, Polyurethane und Silikone. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die auch bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden können und physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind solche auf der Basis

von Blockpolymeren von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen, Silikonen, Polymeren auf Acrylat- und/- oder Methacrylatbasis.

Die Art der üblichen Zusätze hängt vom eingesetzten Polymer ab: Nach ihrer Funktion lassen sie sich einteilen in beispielsweise klebrigmachende Agenzien, Stabilisatoren, Trägerstoffe und Füllstoffe. Die hierfür in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Die Reservoirschicht besitzt eine solche Eigenklebrigkeit, daß ein dauernder Kontakt zur Haut sichergestellt ist. Sie kann auch mehrschichtig aufgebaut sein.

Die Wahl des Weichmachers, der gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, richtet sich nach dem Wirkstoff im Polymer.

Eine ablösbare Schutzschicht, die mit der Reservoirschicht in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, kann auch aus den gleichen Materialien, wie sie zur Herstellung der Rückschicht benutzt werden, bestehen; Voraussetzung ist, daß diese Materialien ablösbar gestaltet sind wie z. B. mittels einer Silikonbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z. B. Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u. ä..

Ein TTS wird in der Regel zunächst in einer Vorstufe als Laminat vorliegen. Wird das Laminat vor Aufbringen der Schutzschicht in therapiegerechte Formate (Pflaster) aufgeteilt, so können die dann aufzubringenden Schutzschichtformate ein überstehendes Ende aufweisen, mit dessen Hilfe sie leichter von dem Pflaster abgezogen werden können.

Im Falle transmucosaler Verabreichung der erfindungsgemäßen Salze ist ein mucoadhäsiver Zusatz für die schnellere Resorption durch die Schleimhaut bevorzugt.

Solche Zusätze sind beispielsweise Polyacrylsäurecarboxymethylcellulose und andere derivatisierte Polysaccharide, insbesondere Acetylstärke oder Hydroxyethylstärke oder deren Kombinationen.

Das transdermale System kann hergestellt werden, indem der Wirkstoff zusammen mit den übrigen Bestandteilen der haftklebenden Reservoirschicht, gegebenenfalls in Lösung, homogen vermischt und auf die gegebenenfalls

wirkstoffundurchlässige Rückschicht aufgetragen wird, woraufhin das/die Lösemittel entfernt wird bzw. werden. Anschließend wird die Klebeschicht mit einer entsprechenden Schutzschicht versehen.

Die Erfindung wird durch die folgenden Figuren und Beispiele näher erläutert:

5 Es zeigen die Fig.:

Fig. 1 zeigt das ^1H - NMR - Spektrum der Morphinbase in CDCl_3 bei 400 MHz.

Fig. 2 zeigt das ^1H - NMR - Spektrum des Morphiniumtrimethylbenzoats in CDCl_3 bei 400 MHz.

Fig. 3:

10 Die Tabelle zeigt die Zuordnung der einzelnen Protonensignale im ^1H - NMR-Spektrum der Morphin-Base sowie des Morphiniumtrimethylbenzoats entsprechend ihrer chemischen Verschiebung (Charakterisierung als Morphinium-Salz).

15 Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie läßt sich die Protonierung der Alkaloidfunktion im Morphinmolekül beobachten. Aufgrund der Salzbildung kommt es zu einer Beeinflussung der Elektronenverteilung im Piperidinteil. Eine Tieffeldverschiebung der Protonenresonanzsignale im Bereich der Basenfunktion zeigt, daß die dortigen Protonen durch Salzbildung entschirmt werden. Dies ist zum einen auf die Bindung des aciden Trimethyl-benzoessäureprotons durch das freie Elektronenpaar am basischen Stickstoff zurückzuführen; zum anderen durch den Einfluß des Trimethylbenzoessäurerestes.

20

Fig. 4:

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse von Messungen des Penetrationsverhaltens verschiedener erfindungsgemäßer Morphinsalze sowie der Vergleichssubstanzen. Die Zubereitungen wurden selbst hergestellt; die Identifizierung erfolgte über IR-ATR- und H-NMR-Spektren.

25

Fig. 5:

Diese Grafik zeigt das Permeationsverhalten von Morphiniummonomethylsebacat im Vergleich zu Morphin-Base jeweils aus einem TTS, wie im Anwendungsbeispiel 1 beschrieben.

- 5 Die Penetrationsrate des Salzes liegt ca. um den Faktor 1,8 höher als die der Base.

Die eingearbeitete Menge des Salzes entspricht 10 Gew.-% Morphin-Base, ist also dem Referenz-TTS der Morphin-Base äquimolar.

Herstellungsbeispiel 1:

1g (3,5 mMol) wasserfreie Morphinbase wurden unter Erwärmen in 100 ml Methanol gelöst. Nachdem sich die Base vollständig in Methanol gelöst hatte, wurde eine Lösung von 756 mg (3,5 mMol) Monomethylsebacinsäure in 20 ml Methanol hinzugefügt. Die vereinigten Lösungen wurden am Rotationsverdampfer eingedunstet. Nach ca. 48h bei 5°C war das Morphiniummonomethylsebacat auskristallisiert. Lösungsmittelreste wurden mittels einer Vakuumpumpe entfernt. Die Kristalle hatten einen Schmelzpunkt von 146°C.

Herstellungsbeispiel 2

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge p-Hydroxybenzoesäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 3

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Oxoprolinsäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 4

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Hexansulfonsäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 5

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Nicotinsäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 6

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge p-Aminobenzoessäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 7

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge 2,4,6-Trimethylbenzoessäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 8

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Liponsäure eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 9

- 5 Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Acetylglycin eingesetzt wurde.

Herstellungsbeispiel 10

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Hippursäure verwendet wurde.

10

Vergleichsbeispiel 1

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt des Salzes aus Monomethylsebacinsäure und Morphin lediglich eine äquimolare Menge Morphin-Base eingesetzt wurde.

15

Vergleichsbeispiel 2

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Propionsäure eingesetzt wurde.

Vergleichsbeispiel 3

- 20 Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß statt der Monomethylsebacinsäure eine äquimolare Menge Ameisensäure eingesetzt wurde.

Anwendungsbeispiel 1

1,654 g Morphiniummonomethylsebacat (entspricht 10 Gew.-% Morphin-Ba-
se) wurden in 2,346 g Ölsäure eingetragen, anschließend wurde bis zum
vollständigen Auflösen des Feststoffes (ca. 15 min, visuelle Kontrolle) ge-
rührt. Diese Lösung wurde dann wiederum unter Rühren portionsweise in
12,3 g eines selbstvernetzenden Acrylatpolymeren aus 2-Ethylhexylacrylat,
Vinylacetat und Acrylsäure (48,8 Gew.-%ig, in einem Lösungsmittelgemisch
Ethylacetat : Heptan : Ethanol : 2-Propanol 39 : 13 : 22 : 26) eingerührt. An-
schließend wurde ca. 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Verdunstungs-
verlust wurde mit Ethylacetat ausgeglichen. Es resultierten 10 g 48,8
Gew.-%ige wirkstoffhaltige Kleberlösung, die mit einer 350 µm Rakel auf
eine aluminisierte und silikonisierte Polyethylenfolie gestrichen wurden.
Nachdem die Lösemittel durch 30minütiges Trocknen bis 50°C entfernt
worden waren, wurde der Kleberfilm mit einer 15µm dicken Polyesterfolie
abgedeckt. Mit geeigneten Schneidewerkzeugen wurden die vorgesehenen
Applikationsflächen ausgestanzt sowie die Ränder durch Abgittern entfernt.

Anwendungsbeispiel 2

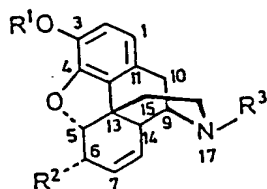
30 mg Morphinium-p-Hydroxybenzoat wurden in 1,47 g Olivenöl suspendiert.
Die so erhaltene 2 Gew.-%ige Verreibung wurde mit Hilfe einer Applikations-
vorrichtung auf exidierte nude guinea pig-Haut gebracht, die wiederum in einer
bei 37 °C temperierten FRANZ-Diffusionszelle eingespannt war. Als Akzeptor-
lösung diente 0,9-%ige Kochsalzlösung, die unter ständigem Rühren ebenfalls
auf 37 °C gehalten und nach einem vorgegebenen Wechselregime komplett
durch neue Akzeptorlösung ausgetauscht wurde. Die Ergebnisse der aus dem
Donorteil penetrierten Mengen, durch HPLC ermittelt, sind in Fig. 4 dargestellt.

Anwendungsbeispiele 3 bis 14

Das Anwendungsbeispiel 2 wurde mit der Abänderung wiederholt, daß statt
des Morphinium-p-Hydroxybenzoates in der Verreibung die Morphiniumsalze
der Herstellungsbeispiele 3 bis 10 bzw. die Stoffe der Vergleichsbeispiele 1
bis 3 eingesetzt wurden. Die Ergebnisse sind ebenfalls in der Fig. 4 darge-
stellt.

Patentansprüche

- 5 1. Stoff, im wesentlichen bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure, wobei das Morphin-Alkaloid die nachfolgende Formel I aufweist:



(I)

wobei R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus H, C₁- bis C₆-Alkylresten, bevorzugt Methyl-, Ethyl-, Propyl-, i-Propyl, C(O)CH₃, R² ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus den einwertigen Resten H, OH, OC(O)CH₃, wobei in diesem Falle die vierte Valenz des (6)-C-Atoms durch H belegt ist, oder den zweiwertigen Resten =O, =CH₂, R³ ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus -CH₃, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- und Allyl- sowie

- die Bindung an C7/C8 gesättigt sein oder am N₁₇ eine Nitroxylgruppe vorliegen kann,

dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure ausgewählt ist aus:

- Monoestern von C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁- bis C₄-Alkoholen, insbesondere Methanol,

- C₂- bis C₁₆-Sulfonsäuren,

- substituierten Benzoesäuren, ausgewählt aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxy-substituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren,

- 5
- substituierten oder nicht-substituierten 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N-Atom oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion, insbesondere einer Carboxy-, Carboxymethyl-, Carboxyethyl oder den wahlweise verzweigten Carboxypropyl- oder Carboxybutylgruppen als Substituenten,
 - gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen,
 - phenyl- oder phenoxy-substituierten gesättigten C₂- bis C₄-Carbonsäuren.
- 10
- aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C₂- C₁₂-Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C₂- C₆- Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.
- 15
2. Stoff nach Anspruch 1, wobei die organische Säure ausgewählt ist aus aliphatischen Monoamino-monocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist mit einer C₂- C₆- Alkanoylgruppe, welche einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit Hydroxy, C₁- C₄- Alkoxy- oder C₁- C₄- Hydroxyalkyl, oder worin die Aminogruppe
- 20
- substituiert ist mit dem Benzoylrest, welcher einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit C₁- C₄- Alkyl, C₁- C₄- Alkoxy, C₁- C₄- Hydroxyalkyl, Halogen, Amino oder Hydroxy.
- 25
3. Stoff nach Anspruch 2, wobei die organische Säure ausgewählt ist aus aliphatischen C₂- C₆- Monoamino-monocarbonsäuren, worin die Aminogruppe substituiert ist mit der Acetyl- oder der Benzoylgruppe.
4. Stoff nach Anspruch 1, wobei die organische Säure ausgewählt ist aus:
- hydroxy-(C₁- bis C₄)-alkyl-, C₁- bis C₆-alkoxy-(C₁- bis C₄)-alkyl- oder p- oder m-hydroxysubstituierten Benzoessäuren,
 - Monoestern von C₅- bis C₁₀- Dicarbonsäuren, insbesondere Suberinsäure, Azelainsäure und Sebacinsäure,
- 30

- C₄- bis C₈-Sulfonsäuren, insbesondere Hexansulfonsäure.

5. Stoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure ausgewählt ist aus C₁- bis C₄-alkylsubstituierten Benzoesäuren, bevorzugt C₁- bis C₄-trialkyl-substituierten Benzoesäuren.
- 5 6. Stoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure Hexansulfonsäure, Aminobenzoesäure oder Trimethylbenzoesäure ist.
- 10 7. Stoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der 5- oder 6-Ringheterocyclus eine Pyridincarbonsäure, bevorzugt Nicotinsäure oder Liponsäure, ist.
8. Stoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Oxo-Carbonsäure um eine wahlweise ungesättigte 2-, 4-, 5- oder 9-Oxo-Carbonsäure handelt.
- 15 9. Stoff nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxo-Carbonsäure 5-Oxopyrrolidin-2-carbonsäure, Lävulinsäure oder Oxo-dec-2-ensäure ist.
10. Stoff nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Säure Acetylglycin oder Hippursäure ist.
- 20 11. Stoff nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Morphin-Alkaloid Morphin, Codein, Heroin, Ethylmorphin, Levorphanol oder Hydromorphon ist.
12. Zusammensetzung, enthaltend mindestens einen Stoff nach einem der Ansprüche 1 bis 11.
- 25 13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung eine Lösung oder Suspension des Stoffs in Glycerin, Ethylenglycol, Dimethylisosorbid, Ölsäure und/oder Dimethylsulfoxid umfaßt.
14. Verfahren zur Herstellung des Stoffs nach einem der Ansprüche 1 bis 11, umfassend die Schritte, daß eine Lösung des Morphin-

Alkaloids vorgelegt, in einem weiteren Schritt mit äquimolaren Mengen einer Lösung der organischen Säure umgesetzt und das erhaltene Additionssalz isoliert wird.

- 5 15. Mittel zur transdermalen oder transmucosalen Verabreichung, umfassend den Stoff nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder die Zusammensetzung nach Anspruch 12 oder 13.
16. Mittel nach Anspruch 15 zur Schmerzbekämpfung oder zur Verwendung bei der Entzugstherapie von Drogenabhängigen.
- 10 17. Mittel nach Anspruch 15 oder 16, wobei es sich um eine Lotion, Salbe, Creme, ein Gel oder Spray, eine iontophoretische Vorrichtung, ein transmucosales therapeutisches System oder ein transdermales therapeutisches System (TTS), umfassend eine wahlweise wirkstoffundurchlässige Rückschicht und eine Reservoirschicht, handelt.

Zusammenfassung

Bereitgestellt wird ein Stoff, bestehend aus dem Säureadditionssalz eines Morphin-Alkaloids und einer organischen Säure.

5

Die organische Säure ist ausgewählt aus:

- Monoestern von C₃- bis C₁₆-Dicarbonsäuren mit einwertigen C₁- bis C₄-Alkoholen,
- C₂- bis C₁₆-Sulfonsäuren,
- substituierten Benzoesäuren, ausgewählt aus der Gruppe der halogen-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- und/oder alkoxysubstituierten Benzoesäuren sowie der wahlweise am N-Atom alkylierten aminosubstituierten Benzoesäuren,
- 5- oder 6-Ringheterocyclen mit mindestens einem N- oder S-Atom und mit einer Carboxylgruppenfunktion,
- gesättigten oder ungesättigten, wahlweise substituierten Oxo-Carbonsäuren mit 5 bis 10 C-Atomen,
- phenyl- oder phenoxysubstituierten gesättigten C₂- bis C₄-Carbonsäuren.
- aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen C₂- C₁₂-Aminosäuren, worin eine Aminogruppe substituiert ist mit einer wahlweise substituierten C₂- C₆- Alkanoylgruppe oder einer wahlweise substituierten Benzoylgruppe.

10

15

20

25

11.05.09.98

1/5

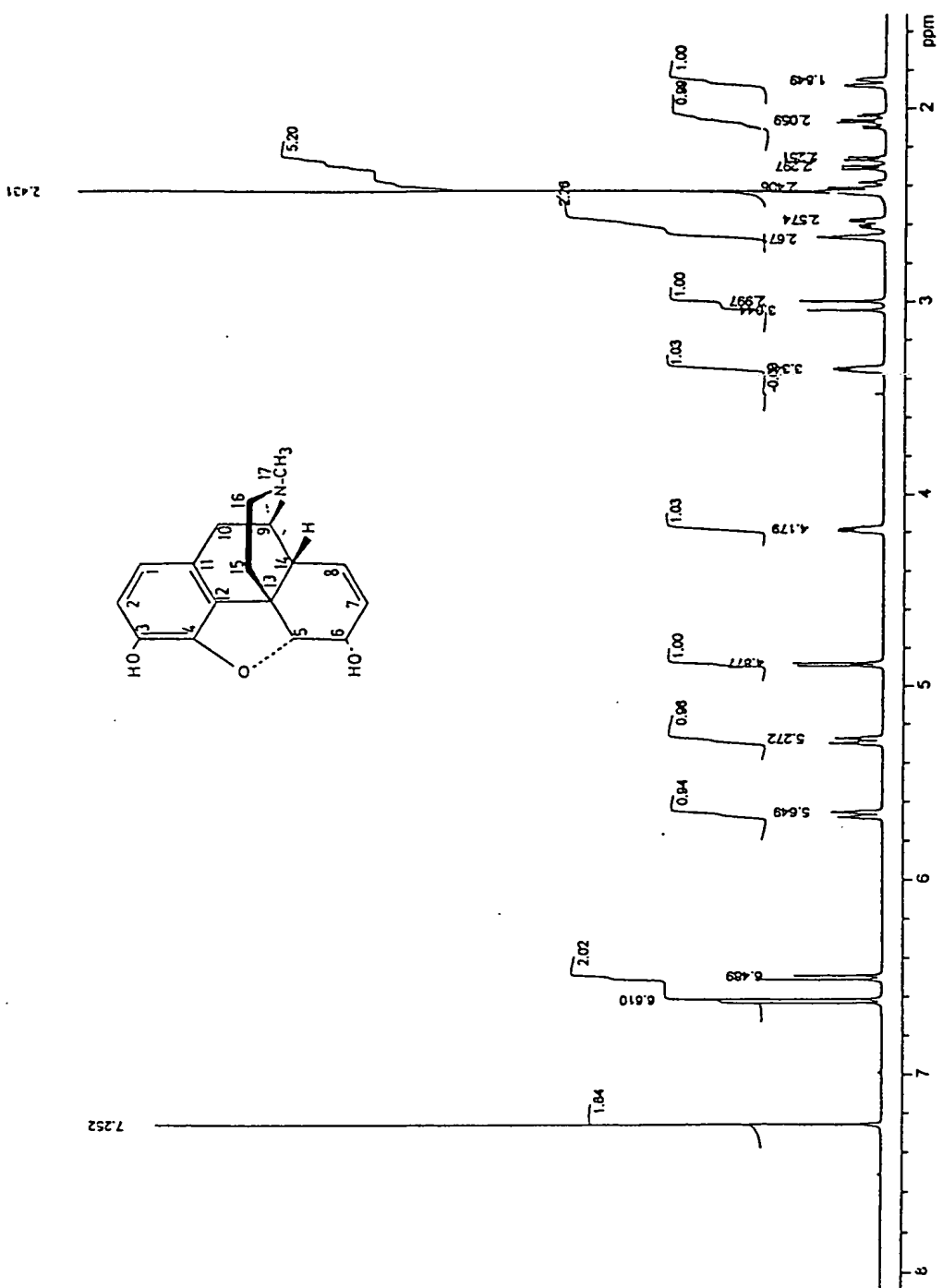


FIG.1

Chemische Verschiebung der Protonensignale im ^1H - Spektrum der Morphinbase und des Morphinium-(2,4,6)-trimethylbenzoates

| Proton am Kohlenstoff Nr.: | Signal (Verschiebung in ppm) | |
|--|------------------------------|----------------------------|
| | Morphinbase | Morphiniumtrimethylbenzoat |
| 15 (äquatorial) | 1,85 | 1,88 |
| 15 (axial) | 2,06 | 2,33 |
| 10 (cis-stellung zu Proton am C 9) | 2,24 | 2,61 |
| 16 (axial) | 2,41 | 2,7 |
| Methylgruppenprotonen am C 17 | 2,43 | 2,71 |
| 16 (äquatorial) | 2,59 | 3,11 |
| 14 | 2,66 | 3,05 |
| 10 (trans-Stellung zu Proton am C 9) | 3,02 | 3,02 |
| 9 | 3,35 | 3,81 |
| 6 | 4,18 | 4,18 |
| 5 | 4,88 | 4,77 |
| 8 | 5,28 | 5,17 |
| 7 | 5,67 | 5,63 |
| 1 | 6,5 | 6,43 |
| 2 | 6,62 | 6,55 |
| Protonen der Methylgruppe in 4-Position der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure | | 2,22 |
| Protonen der Methylgruppen in 2,6-Position der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure | | 2,28 |
| Protonen in 3,5-Position am aromatischen Ring der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure | | 6,77 |

Signal bei 7,25 ppm - Lösungsmittelsignal des CDCl_3

Signale von Protonen in Nachbarschaft zur Aminfunktion erfahren durch Protonierung des Stickstoffes die stärkste Tieffeldverschiebung, z.B.:

| | |
|---|------------|
| Proton am C 15 (axial): | + 0,27 ppm |
| Proton am C 10 (cis-Stellung zu Proton am C 9): | + 0,37 ppm |
| Proton am C 16 (axial): | + 0,29 ppm |
| Protonen an der Methylgruppe mit C 17: | + 0,29 ppm |
| Proton am C 16 (äquatorial): | + 0,52 ppm |
| Proton am C 9: | + 0,46 ppm |

FIG.3

Vergleich Hautpermeation von verschiedenen Morphin-Salzen

Hauttyp: nude guinea pig (Rücken) ; # 20/05-0455/00-95

Akzeptor: 0.9% NaCl-Lösung + 0.1% NaN₃

Freisetzungstemperatur: 37 °C

Freisetzungsvehikel: Olivenöl

Beladung Donor: 2 Ma% ; bezogen auf Mph-Salz !

Beladung Mph-Salz/cm² Haut : 787.4 µg

Zahleneinheit: µg/cm² (Mittelwerte von n = 3)

* Flux: Summe 48 h (kumuliert) - Summe 24 h (kumuliert) / 24

Zahleneinheit Flux: µg/cm²xh

| Mph-Salz | differentielle Permeationswerte | | | | Gesamt | Flux |
|----------------------------|---------------------------------|-------|------|------|--------|------|
| | 7.5 h | 24 h | 30 h | 48 h | | |
| Bsp. 1 Monomethylsebacat | 3,31 | 12,3 | 7,47 | 24,6 | 47,7 | 1,34 |
| Bsp. 2 p - Hydroxybenzoat | 24,2 | 172 | 82 | 196 | 474 | 11,6 |
| Bsp. 3 Oxo-Prolinat | 9,82 | 71,2 | 47,4 | 172 | 301 | 9,16 |
| Bsp. 4 Hexansulfonat | 2,7 | 18,7 | 14,4 | 63,6 | 99,4 | 3,25 |
| Bsp. 5 Nikotinat | 22,2 | 99,9 | 55,4 | 167 | 345 | 9,29 |
| Bsp. 6 p - Aminobenzoat | 8,56 | 23,6 | 10,5 | 45,6 | 88,3 | 2,34 |
| Bsp. 7 Trimethylbenzoat | 3,7 | 36,3 | 24 | 102 | 166 | 5,25 |
| Bsp. 8 Liponat | 1,23 | 12,0 | 8,52 | 19,9 | 41,6 | 1,18 |
| Bsp. 9 Acetylglycinat | 38,1 | 180,0 | 62,4 | 110 | 390 | 7,17 |
| Bsp. 10 Hippurat | 22,9 | 83,4 | 41,3 | 109 | 256 | 6,25 |
| Vergleichsbsp. 1 [Base] | 3,54 | 3,2 | 2,48 | 8,3 | 17,5 | 0,45 |
| Vergleichsbsp. 2 Propionat | 1,55 | 4,74 | 2,66 | 8,54 | 17,5 | 0,47 |
| Vergleichsbsp. 3 Formiat | 0,342 | 6,46 | 2,54 | 8,6 | 17,9 | 0,46 |

FIG.4

Vergleich Hautpermeation (nude guinea pig) von Morphin-Base und Morphiniummonomethylsebacat aus jeweils einem TTS gleicher Rezeptur (freigesetzt in 0.9% NaCl-Lösung + 0.1% NaN₃ bei T = 37°C)

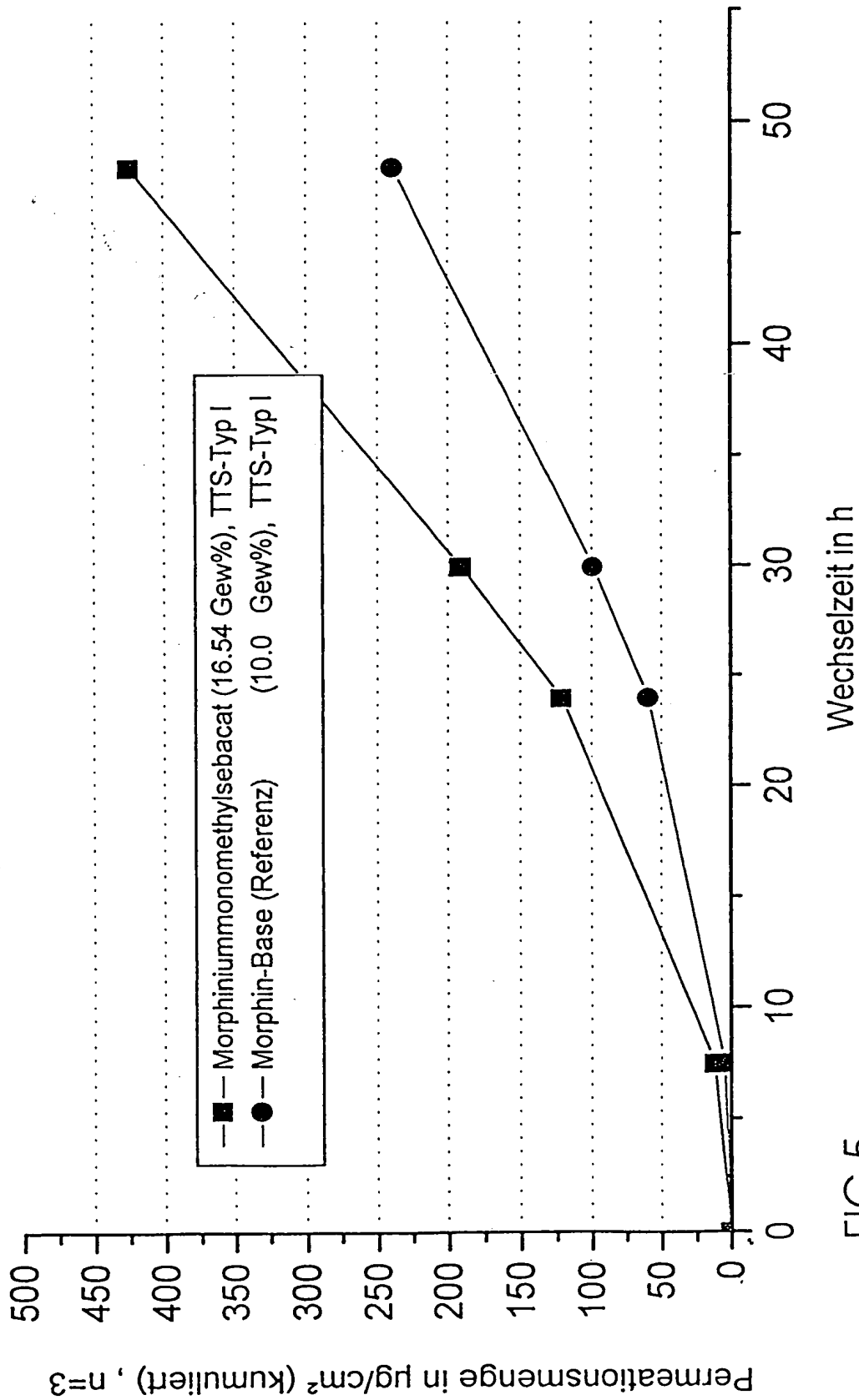


FIG.5

THIS PAGE BLANK (USPTO)